ITEM 217 : SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE

Syndrome mononucléosique = **hyperlymphocytose T polymorphe** : bénigne, fréquente, généralement asymptomatique.
Définition purement biologique.
Présentation clinique : fièvre, adénopathies, angine, dysphagie, AEG…
Diagnostic : NFS + frottis sanguin + réversibilité des anomalies de la lignée lymphoïde en quelques semaines.
Principales étiologies : MNI, CMV, toxoplasmose, mais penser aussi au VIH.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

NFS

Lymphocytose > 4G/L, **hyperleucocytose** modérée (jusqu'à **30 G/L)** composée de :
- **> 10 % de grandes cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles** = **cellules lymphoïdes atypiques** = grandes cellules mononucléées bleutées, **lymphocytes T cytotoxiques activés** en réponse à un pathogène le plus souvent viral.

Rarement, AHAI, thrombopénie auto-immune voire pancytopénie (formes graves) peuvent être associées.

Frottis sanguin

- **> 10 % de cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles morphologiquement anormales :** mélange de cellules petites, moyennes et grandes, avec un noyau de contour régulier ou non, à chromatine dense (mature), avec un cytoplasme abondant, de basophilie variable, parfois intense ou formant un liseré bleu en périphérie.
- **Régression spontanée** des anomalies en quelques semaines.

➝ Le **polymorphisme cellulaire** (présence de tous les aspects) est essentiel au diagnostic.

*Aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer devant cette hyperlymphocytose **polymorphe**, en effet :*
*- Leucémie aiguë lymphoblastique : lymphocytes immatures **monomorphes.***
*- Syndrome lymphoprolifératif chronique (LLC) : hyperlymphocytose mature **monomorphe.***

ÉTIOLOGIES PRINCIPALES

Mononucléose infectieuse (MNI) > 80 %

= **Primo-infection à EBV** (cause la plus fréquente) : virus à ADN ayant un fort tropisme pour les cellules épithéliales et le tissu lymphoïdes des amygdales, infection des **lymphocytes B** entrainant leur prolifération, déclenchant la réponse humorale et l'expansion polyclonale transitoire des lymphocytes T CD8+.
- **Transmission salivaire** (« maladie du baiser »), le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte jeune.
- **Primo-infection le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, mais environ 1/3 des adolescents développement une MNI .**

C

Forme symptomatique typique

- Incubation longue = **2 à 6 semaines.**
- **Fièvre à 38 °C**, **syndrome pseudogrippal** (asthénie, myalgie).
- **ADP douloureuses** : surtout **dans les aires cervicales y compris postérieures.**
- **Splénomégalie** modérée sans hépatomégalie (50 %).
- **Angine érythémateuse**, **érythématopultacée** ou **pseudo-membraneuse** (épargnant la luette) +/- ulcéronécrotique.
- **Purpura pétéchial du voile du palais.**
- **Exanthème** avec rash du visage, ou **éruption maculeuse** généralisée, provoquée par la **prise d'ampicilline** (90 %) ou spontanée (surtout chez l'enfant) +/- œdème péri-orbitaire.
- Régression spontanée, avec **asthénie persistante** ± **ADP** pendant 4 à 6 semaines.

Forme compliquée

- **Hépatite aiguë avec ictère.**
- Hématologique : . **AHAI** (Coombs+) à agglutinines froides.
  . **Thrombopénie auto-immune.**
  . **Pancytopénie** modérée, exceptionnellement **aplasie médullaire.**
- Neurologique : . **Neuropathie périphérique** (**paralysie faciale ++**).
  . **Syndrome de Guillain-Barré.**
  . **Méningite** ou **encéphalite.**

Chez l'immuno-déprimé

Symptomatologie souvent grave :
- Enfant avec déficit immunitaire cellulaire inné grave (**syndrome de Purtilo** = **syndrome de Duncan**) : **lymphome** (70 % de décès).
- VIH : **lymphome**, **leucoplasie chevelue de la langue.**
- Transplanté : **lymphoprolifération EBV.**

Bio

Examen évocateur

- **Cytolyse hépatique** modérée.
- Frottis sanguin : cellules en apoptose possible.
- **MNI-test** : test peu sensible et spécifique.

Sérologie

= Examen de référence : en 1re intention chez l'enfant et l'adulte jeune.
- **VCA** (capside) : positivation des **IgM** en 1 semaine et des **IgG** en 2 semaines.
- **EA** (*Early Ag*) : positivation transitoire des **IgG** à la phase aiguë dans 80 % des cas.
- **EBNA** (Ag nucléaire) : positivation tardive des **IgG** après 2 à 3 mois.

	IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	IgG anti-EA	IgG anti-EBNA
Primo-infection	**+**	**±**	**±**	-
Infection ancienne	-	**+**	-	**+**

<table>
<tr><td rowspan="6">CMV 5-7 %</td><td colspan="3">= 2e cause la plus fréquente : virus à ADN de la famille des Herpès virus, transmis par contact cutané ou muqueux direct avec des excrétas, par transmission verticale (transplacentaire ou périnatale) ou par transmission sanguine lors d'une transfusion (risque prévenu par déleucocytation) ou transplantation.
- Primo-infection majoritairement asymptomatique.
- > 50 % de la population est porteuse du virus.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">C</td><td>Sujet immuno-compétent</td><td>- Incubation = 3 semaines.
- Fièvre prolongée > 2 semaines, avec splénomégalie, ictère, cytolyse.
- Signes pulmonaires possibles : toux souvent sèche et quinteuse.
- Sans angine ni ADP.</td></tr>
<tr><td>Immuno-déprimé</td><td>= Primo-infection ou réactivation possiblement graves :
- Pneumopathie interstitielle hypoxémique. - Colite.
- Encéphalite. - Choriorétinite.
- Hépatite sévère. - Syndrome de Guillain-Barré.</td></tr>
<tr><td>Femme enceinte</td><td>- Infection sévère : . MFIU, hypotrophie, prématurité.
. Maladie des inclusions cytomégaliques : hépatosplénomégalie, ictère, thrombopénie, microcéphalie, choriorétinite, retard mental.
- Maladie à révélation tardive dans l'enfance : surdité, troubles du comportement.
La séroconversion maternelle impose une PEC médicale spécialisée.</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="2">- NFS-frottis : . Syndrome mononucléosique (inconstant chez l'immunodéprimé).
. Anémie hémolytique, neutropénie et thrombopénie possibles, souvent modérées.
- Cytolyse hépatique.
- Sérologie spécifique (primo-infection) : IgM anti-CMV ou ↗ du taux d'IgG sur 2 examens.
- Recherche du virus par PCR sanguine : dans les formes graves ou pour le suivi de greffe de moelle osseuse, après transplantation d'organe ou chez patient VIH+.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td colspan="2">- Évolution bénigne sans traitement chez l'immunocompétent +/- asthénie ou syndrome fébrile persistant.
- Traitement chez l'immunodéprimé et les formes graves/compliquées (ganciclovir, foscarnet).</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Toxoplasmose < 1 %</td><td colspan="3">= Zoonose parasitaire à Toxoplasma gondii, protozoaire intracellulaire : contamination alimentaire (viande insuffisamment cuite, lait non pasteurisé) ou contact avec de la viande crue ou des animaux contaminés (surtout les chats), ou transmission par transfusion sanguine ou transplantation d'organe.
> 60 % des adultes sont immunisés.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">C</td><td>Sujet immuno-compétent</td><td>- Primo-infection le plus souvent asymptomatique.
- Incubation = 1 à 2 semaines.
- Asthénie, fièvre, ADP cervicales postérieures, plus rarement généralisées.
- Épisode spontanément résolutif, mais l'asthénie persiste plusieurs semaines.</td></tr>
<tr><td>Immuno-déprimé</td><td>- Symptomatologie possiblement bruyante : lésions cérébrales (abcès), oculaires, cardiaques, voire généralisées au foie, poumon, rein et à la moelle osseuse.</td></tr>
<tr><td>Transmission trans-placentaire</td><td>- Avortement spontané possible en début de grossesse.
- Toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie, microcéphalie, retard mental, convulsions, troubles visuels jusqu'à la cécité.</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="2">- NFS et frottis sanguin : syndrome mononucléosique ± hyperéosinophilie.
- Sérologie spécifique : IgM anti-toxoplasme ou ↗ des IgG sur 2 examens à 21 jours d'intervalle.
- Atteinte fœtale : IgM ou IgA quelques jours après la naissance, persistance d'IgG > 3 mois de vie.
- Patient immunodéprimé : possible recherche du parasite dans liquides biologiques.</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td colspan="2">- Évolution bénigne sans traitement chez l'immunocompétent.
- Traitement chez la femme enceinte (spiramycine), dans les formes sévères, chez l'immunodéprimé (pyriméthamine + sulfadiazine + acide folique).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Primo-infection VIH</td><td colspan="2">- Syndrome mononucléosique, associé à un syndrome pseudogrippal, des signes cutanéo-muqueux (pharyngite, ulcérations buccales ou génitales), ADP, rash cutané, diarrhée.
- Syndrome mononucléosique souvent atypique.
- Diagnostic précoce : . Antigénémie p24 : positif 15 jours après infection, pendant 1-2 semaines.
. ARN VIH plasmatique : positif 10 jours après infection.
- Confirmation a posteriori par la sérologie VIH.</td></tr>
<tr><td colspan="4">AUTRES
- Virose : . Hépatite virale aiguë (VHA++).
. Rubéole et autres maladies éruptives de l'enfance (HHV6, adénovirus).
. Dengue (arbovirose due à un flavivirus transmis par les moustiques).
. Grippe.
- Infection bactérienne : rickettsiose, brucellose, listériose, syphilis secondaire, typhoïde.
- Infection parasitaire dont le paludisme.
- Allergies médicamenteuses (DRESS syndrome).
- Autres : maladie du greffon vs hôte, maladie sérique.</td></tr>
</table>